Versuche

zur

Erzeugung von Typhus bei Tieren.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Wilhelm G. Krull

aus **Güstrow** i. M.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Pfeiffer.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553613_0046

Schon nach den ersten Mitteilungen über den Erreger des Typhus sind Versuche unternommen worden, Tiere zu infizieren. Gaffky selber war es, der schon 1884 nach zahlreichen Experimenten an den verschiedensten Tierarten die Ansicht aussprechen mußte, daß der Bacillus Typhi für die Tiere überhaupt nicht pathogen sei. Gleich darauf behaupteten aber E. Fränkel und Simmons, dann fast zur selben Zeit auch A. Fränkel und Seitz, daß sie positive Resultate bei Infektionsversuchen an Meerschweinchen und Mäusen gehabt hätten. In der Folge beschäftigte sich eine ganze Anzahl von Autoren mit ähnlichen Versuchen; sie stimmten teils Gaffky, der die Möglichkeit einer Typhusinfektion bei Tieren im allgemeinen verneinte, teils den ebenerwähnten anderen Autoren zu. Andere Autoren nehmen zwar für Tiere keine Infektion, aber eine Intoxikation durch die Toxine des Bacterium Typhi an, die auch im Tierkörper wirksam seien, wenn keine Infektionserscheinungen auftreten.

Chantemesse und Widal bewiesen 1887, daß Typhusbakterien von einer gewissen Virulenz im Körper einiger Tiere am Leben blieben und sich sogar vermehrten, nachdem sie intraperitoneal oder subkutan einverleibt worden waren. Sie zeigten auch den auf

dem Blut- und Lymphwege möglichen Übergang der Bazillen von der Mutter auf den Fötus, womit sie den Beweis der Infektionswirkung der Typhusbazillen erbracht sahen. „Determiner avec le bacille typhique une septicaemie nous permettant de manier sa virulence". Sie steigerten dann auch die Wirksamkeit der verwandten Typhuskulturen durch wiederholte Passagen durch den Tierkörper. Sie brauchten dabei ein Hülfsmittel, in dem sie nämlich das Versuchstier erst durch Injektion von abgetöteten Streptokokkenkulturen schwächten. Die Empfindlichkeit dieser Tiere wuchs ganz bedeutend gegen die darauf erfolgenden Injektionen von Typhuskulturen. Bei weiteren Passagen erwies sich diese vorhergehende Streptokokken-Infektion dann als unnötig, da die Virulenz der Typhusbazillen schon genügend gesteigert war, um auch im völlig gesunden Tierkörper eine Infektion hervorzurufen. Durch diese so in ihrer Virulenz gesteigerten Bazillen riefen sie bei Kaninchen und Meerschweinchen, an denen sie ihre Versuche anstellten, eine rasch zum Tode führende Septicämie hervor. Diese Infektion zeichnete sich nach ihren Angaben dadurch aus, daß bei ihr eine Vermehrung der Mikroben im ganzen Organismus Platz griff. E. Fränkel und Simmons und A. Fränkel und Seitz, die ich anfangs schon erwähnte, und die auch auf der Ansicht bestehen blieben, daß eine Infektion von Tieren mit Typhusbazillen möglich sei, nahmen ebenfalls eine Vermehrung der Bazillen im Blute an.

Da bei einigen der infizierten Tiere Krankheits-

erscheinungen auftraten und sich auch im Blute die Bildung von Antitoxinen nachweisen ließ, so trat Gaffky der Ansicht bei, daß es sich allerdings nicht um eine Infektion, sondern um eine Intoxikation handele, hervorgerufen durch die im Tierkörper zerfallenden Typhusbakterien. Eine große Reihe von Autoren vertreten diese Ansicht. Als erste sind zu nennen Sirotinin, Beumer und Peiper; die beiden letzteren riefen sogar eine Immunisierung von Tieren hervor durch kleine Dosen von lebenden Kulturen, die sie nach und nach steigerten. Wassermann und Kitasato, sowie Brieger vertraten die gleiche Ansicht einer Intoxikation und behaupteten, daß auch das Serum der immunisierten Tiere nur antitoxisch wirke. Bitter machte durch Injektion von steigenden Dosen steriler Typhuskulturen das Blut von Kaninchen antitoxisch. Das Serum dieses Blutes, in vitro mit einer Dosis sicher tödlicher Typhus-Toxine gemischt, machte letztere unwirksam. Bruschetti machte Kaninchen durch subkutane Injektionen von auf 60° erhitzten Kulturen immun. Das Serum dieser Tiere besaß eine stark baktericide und antitoxische Wirkung. Stern ging mit seinen Versuchen noch weiter; er versuchte die heilende Wirkung des Serums gesunder und vom Typhus genesender Menschen bei infizierten Mäusen; es muß ihm also doch eine Infektion bei Mäusen gelungen sein. Mit dem Serum der gesunden Menschen hatte er wenig Erfolg, indessen das Serum der Rekonvaleszenten hatte den gewünschten Heilerfolg bei Mäusen. Diese letztere Tatsache spricht wieder mehr

für eine vorhandene Intoxikation. Beumer und Peiper behaupteten dann allerdings, daß ein ganz ähnliches Krankheitsbild bei den Versuchstieren durch bloße Injektion von anderen an sich unschädlichen Bazillen erreicht würde. Sie erwähnten den Bacillus subtilis, den Bacillus prodigiosus und andere. Petruschky machte diese Beobachtungen hauptsächlich an Mäusen und kam dabei zu einem Resultat, das Gaffkys Urteil nach seinen ersten Versuchen verhältnismäßig nahe steht. Er sagt nämlich, daß sich die Bazillen sehr wenig auf den serösen Häuten vermehrten und sehr selten die Organe und das Blut befielen, wo man sie in ganz vereinzelten Fällen, und auch dann nur mit Mühe, wiederfände. Sanarelli fand bei Mäusen sogar nicht einmal das; er sagte, er fände „rien qui soit notable au constant". Nur den Milztumor und das Exsudat der Mucosa gab er als erwähnenswert an. Nach ihm zeigten sich auch, wie ja schon Chantemesse und Widal bewiesen hatten, die direkt von Menschen genommenen Typhusbazillen bei Tieren sehr wenig wirksam, die Virulenz steigerte sich allerdings bei Passagen langsam, wurde aber durch Saprophyten außerordentlich vermehrt. Diese so virulent gemachten Kulturen riefen dann einen einer Infektionskrankheit ähnlichen Krankheitsprozeß im Tierkörper hervor. Er sagte, sehr vorsichtig in seiner Ausdrucksweise, daß Kaninchen, Meerschweinchen und auch Mäuse nach Behandlung mit solchen durch Tierpassagen in ihrer Virulenz gesteigerten Kulturen „verdächtig" wären, den Typhus durch Infektion zu be-

kommen und zwar durch intraperitoneale, intravenöse und subkutane Injektionen.

Nach Metschnikoff gelingt die Typhusinfektion beim Schimpansen, was man wohl als sicher annehmen muß bei diesem anthropoiden Affen. Scordo behauptet, daß sich bei Ziegen durch intravenöse und stomachale Zufuhr von Typhusbazillen ein echter Typhus erzielen lasse. Beumer und Peiper, Petruschky, Ali - Cohen, Baumgarten, Forster und Kayser und Sirotinin bestreiten, wie schon einmal erwähnt, daß sich Typhusbazillen nach intravenöser Zufuhr im Kaninchen erheblich vermehren. Sie führen die bei ihren Sektionen gefundenen pathologisch - anatomischen Veränderungen nicht auf eine spezifische Wirkung der lebenden Typhusbazillen zurück. Sie sagen vielmehr, daß diese auch nach Injektion von abgetöteten Typhusbazillen und anderen nicht pathogenen Keimen auftreten könnten. Ganz ergebnislos waren die Versuche bei Tieren, Typhus durch Fütterung mit Typhusbazillen zu erzeugen. Fränkel und Simmons und Remlinger stellten Versuche nach dieser Richtung hin an, indem sie Fütterung mit infizierten Salatblättern versuchten. Remlinger machte sogar direkte Injektionen in den Darm, die aber auch nicht zu dem Krankheitsbilde des Typhus führten.

Gegen diese Angaben traten Blackstein und Welch und Dörr auf. Sie wiesen noch nach hundert Tagen bei intravenös infizierten Kaninchen Typhusbazillen in der Gallenblase nach. Dörr fand bei 9

von 10 mit Typhusbazillen intravenös infizierten Kaninchen die Keime noch nach 120 Tagen in der Gallenblase vor. Nur ein einziges, am hundertsten Tage gestorbenes Kaninchen ergab ein negatives Resultat. Alle übrigen Organe der Versuchstiere erwiesen sich als keimfrei. Nur in den tieferen Darmpartien und im Duodenum wurden auch bei einigen der am spätesten getöteten Tiere noch Typhusbazillen gefunden. Bei dem regelmäßigen Gehalt der Galle an lebenden Typhusbazillen kann dies jedoch nicht Wunder nehmen. Bei Chiarolonga fand sich im Gegensatz zu diesen Autoren, daß die von ihm intravenös behandelten Kaninchen schon nach 3 Tagen keine Bazillen mehr in der Galle hatten.

In neuester Zeit fanden Hailer und Ungermann 3—4 Wochen nach einer intravenösen Injektion von Kulturen die Gallenblase nicht in allen Fällen mehr keimhaltig, obwohl in den ersten Tagen immer Bazillen vorhanden waren. Sie nahmen an, daß das auf diese Weise bei den Kaninchen erzeugte Krankheitsbild dem menschlichen nur bedingt entspreche. Sie suchten nun, wie dies schon Remlinger in ähnlicher Weise tat, ein Haften des Virus in einem Organe dadurch zu erzielen, daß sie das Virus in das betreffende Organ direkt brachten. Unter Berücksichtigung der bekannten Tatsache, daß der Typhus mit Vorliebe den lymphatischen Apparat des Darmes befällt, impften sie direkt in den Processus vermiformis, hatten aber auch, wie Remlinger, keine befriedigenden Resultate zu verzeichnen. Sie versuchten es mit Impfungen in die

Leber, aber mit dem gleichen negativen Ergebnisse. Durch Injektion des Virus in eine Niere wurde eine länger währende Infektion dieses Organes erzielt. Die besten Erfolge hatten sie durch direkte Injektion des Virus in die Gallenblase, wodurch sie regelmäßig ein mindestens 30 Tage lang dauerndes Festhaften der Bazillen in diesem Organe bewirkten. In vielen Fällen wurden Bazillen von hieraus auch in den Darm ausgeschieden und wurden dann im Kote nachgewiesen. Durch eine intravenöse Injektion wurde dagegen nicht, wie bei den Versuchen von Blackstein und Welch, eine regelmäßige Dauerinfektion der Gallenblase hervorgerufen.

Während in den ersten Jahren der Forschung auf diesem Gebiete die Meinungen noch sehr schwankten, und es eigentlich zwei Lager gab, von denen das eine behauptete, man könne Tiere mit Typhus infizieren, und das andere dies leugnete, haben sich in den letzten Jahren die Forscher nicht mehr so genau ausgesprochen und mit Recht ihre Urteile mehr und mehr bedingt abgegeben. Angeregt durch meinen verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Pfeiffer-Rostock, habe ich nun, wie ich in folgendem darlegen werde, die Möglichkeit einer Typhusinfektion bei den verschiedensten Tieren geprüft. Zum Teil habe ich die Versuche an Tieren gemacht, die in früheren Arbeiten auch schon als Versuchsobjekte verwandt worden waren, ich glaube aber noch einige neue Tierarten in dieser Versuchsreihe aufgeführt zu haben.

Da meine Versuche nur Wiederholungen vieler

älteren Versuche sind, so bedarf es einer kurzen Begründung für sie. Während man zuerst noch ziemlich lange angenommen hat, daß der Typhus lediglich eine Krankheit des lymphatischen Apparates des Darmes sei, betrachtet man jetzt den Typhus als eine septicämische Erkrankung, die unter sehr wechselnden Bildern und mit sehr schwankender Dauer ablaufen kann. Wenn es nun früher nicht gelang, bei den Infektionen von Versuchstieren mit Typhusbazillen einen dem typischen klinischen Abdominaltyphus des Menschen gleichenden Krankheitsprozeß bei Tieren zu erzeugen, so kann man jetzt doch nicht allgemein leugnen, daß Tiere mit Typhusbazillen zu infizieren sind. Es kann bei ihnen eine septicämische Infektion, vielleicht auch nur von kurzer Dauer, mit nachweisbaren Organveränderungen eintreten.

Zu meinem ersten Versuche gebrauchte ich 4 Mäuse, die ich mit der gleichen Stammkultur infizierte. Für die Mäuse 1 und 2 wurde die Kultur von Typhusbazillen in der Weise gewonnen, daß aus einem zu anderen Versuchszwecken infizierten Brunnenwasser die Typhusbazillen wieder gezüchtet wurden. Diese Typhusbazillen machten sodann noch eine Passage durch eine Maus durch, und nun wurde die erste der Versuchsmäuse mit dieser in 0,15 ccm steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmter Kultur intraperitoneal infiziert. Die Maus starb gleich in der Nacht nach der Injektion, nachdem sie schon am Abend die Zeichen einer schweren Erkrankung, hastige Atmung und große Hinfälligkeit, gezeigt hatte. Die Sektion ergab eine

Hyperämie der Haut und der Lungen, einen deutlichen Milztumor, den, wie wir vorher sahen, schon Sanarelli bemerkenswert fand. Im Ileum waren die Peyerschen Plaques auffällig groß. Aus dem Blute und aus dem Darminhalte wurden mittelst des Plattenverfahrens Typhusbazillen insoliert.

Die zweite Maus wurde mit einem Stückchen Brot gefüttert, das mit der Aufschwemmung von der eben angeführten Kultur getränkt war. In den beiden ersten Tagen zeigte sie ebenfalls eine gewisse Hinfälligkeit, machte aber an den folgenden Tagen den Eindruck eines ganz gesunden Tieres; am vierten Tage wurde sie getötet. Die Leber, mit deutlich hervortretender Zeichnung, war sehr brüchig, die Niere zeigte trübe Schwellung und es war ein deutlicher Milztumor vorhanden. Die Peyerschen Plaques im Dünndarm waren ganz besonders deutlich und stark geschwollen, auch die Solitärfollikel zeigten eine leichte Schwellung. Durch Aussaaten gelang es diesesmal nicht aus den Organen, aus dem Blut und dem Darminhalt Typhusbazillen wieder zu gewinnen, dagegen fand ich in Schnittpräparaten, die aus den vergrößerten Plaques angefertigt wurden, vereinzelte, den Typhusbazillen ähnliche Bakterien und neben diesen zahlreiche verquollene und im Zerfall begriffene Formen. Diese Erscheinung fand sich in der Folge bei fast allen Mäusen, die die Erkrankung überstanden und im Blute keine Bakterien mehr hatten.

Für die Infektion der beiden anderen Mäuse wurde eine Kultur direkt aus dem infizierten Brunnenwasser

ohne Passage durch eine Maus verwandt. Maus 3 wurde gleich der ersten durch eine intraperitoneale Injektion infiziert. Gleich nach der Injektion zeigten sich wieder heftige Krankheitserscheinungen. Nach 2 Tagen tötete ich die Maus mit Leuchtgas. Der Milztumor zeigte sich auch diesmal bei der Sektion, dagegen war die Leber unverändert. Die lymphatischen Gewebe des Darmes waren geschwollen. Die Ausstriche auf Nährböden ergaben diesmal einen positiven Befund. Im Blut, das fadenziehend und schleimig war, in der Milz und in dem aus der Blase entnommenen Urin waren Typhusbazillen nachweisbar. In Schnitten durch die lymphoiden Gewebe der tieferen Abschnitte des Dünndarms fand ich die gleichen Erscheinungen, wie bei Maus 2, sie fehlten bei den Schnitten durch das lymphatische Gewebe der obersten und untersten Abschnitte des Darmkanals.

Maus 4 wurde wieder durch Fütterung infiziert. Anfangs erschien sie krank, besserte sich aber rasch und war später anscheinend ganz gesund. Am fünften Tage nach der Infektion wurde die Maus durch Leuchtgas getötet. Die Sektion ergab eine ähnliche Leberzeichnung, wie sie bei der ersten, durch Fütterung infizierten Maus gefunden wurde, eine Schwellung der Peyerschen Plaques im Dünndarm und einen deutlichen Milztumor. Im Darminhalt waren diesmal Typhusbakterien nachzuweisen, während die Ausstriche aus Blut und Organen ergebnislos blieben. In den Schnittpräparaten fand ich keine deutlichen Bakterientrümmer.

Der nächste Versuch erstreckte sich auf 6 Mäuse, die gleichzeitig mit der Aufschwemmung einer, aus dem infizierten Brunnen gewonnenen Kultur, intraperitoneal infiziert wurden. Um die Bakterien möglichst gleichmäßig in der Aufschwemmung zu verteilen, wurde diese eine halbe Stunde lang zentrifugiert. Die Dosis wurde so bemessen, daß auf je 10 g Gewicht der Maus 0,1 ccm der Aufschwemmung einer Agarschrägkultur in 10 ccm Kochsalzlösung kamen. Zwei von den Mäusen starben am Tag nach der Injektion; beide hatten bald nach der Injektion Zeichen einer heftigen Erkrankung gezeigt und fast 3 g Gewicht abgenommen. Die Sektion ergab bei beiden übereinstimmend eine starke Hyperämie der Haut und der Lungen. Die Peyerschen Plaques waren geschwollen, was bei der einen Maus stärker hervortrat. Die Mesenterialdrüsen zeigten deutliche Schwellungen, die Milz war bedeutend vergrößert. Der Darminhalt war in beiden Fällen gallig gefärbt und sehr dünnflüssig. Durch Ausstriche wurden im Blut, in den Nieren, in der Harnblase, in der Milz, in Galle und Leber und nicht zuletzt im Darminhalt die Bakterien wiedergefunden. In den mikroskopischen Schnitten fanden sich Bakterien und Bakterientrümmer in den Peyerschen Plaques und den Mesenterialdrüsen. Man kann bei dieser Überschwemmung des Körpers wohl nicht daran zweifeln, daß es sich um ein Zugrundegehen der Tiere an der durch den Typhuserreger hervorgerufenen akuten Infektionskrankheit handelt.

Am dritten Tag nach der Infektion starb wieder

eine der Mäuse, und die sofort vorgenommene Sektion ergab wiederum das Vorhandensein eines allerdings nicht mehr sehr deutlichen Milztumors. Haut und Lungen zeigten eine starke Hyperämie und das Blut war schleimig und fadenziehend. Das lymphatische Gewebe des Darmes war ebenfalls geschwollen. Aus dem Blut, dem Darminhalt und dem Harn wurden Typhusbazillen gezüchtet, dagegen wuchsen aus der Milz keine Typhuserreger. Mikroskopisch fanden sich in Mesenterialdrüsen und Peyerschen Plaques Bakterien und zerfallene Formen derselben vor. Auch diese Maus hatte erheblich an Gewicht eingebüßt.

Die 3 überlebenden Mäuse hatten anfangs auch einen schwerkranken Eindruck gemacht, sie nahmen stark an Gewicht ab, erholten sich aber langsam wieder und das Gewicht und die Freßlust nahmen wieder zu. Die nächste, die einen vollkommen gesunden Eindruck machte, tötete ich am sechsten Tage, um einen Einblick in den Heilungsprozeß zu gewinnen. Die Hyperämie von Haut und Lungen war nicht mehr vorhanden. Dagegen war noch ein starker Milztumor und starke Schwellung der Peyerschen Plaques im Dünndarm nachzuweisen. Die Leber war ziemlich brüchig, der Darminhalt leidlich konsistent, das Blut schleimig und fadenziehend. Es fanden sich noch Typhuserreger in Blut, Milz, Harn und Darminhalt. Mikroskopisch fanden sich in den Plaques und in der Milz deutliche Bakterien und deren Trümmer vor. Die fünfte Maus wurde am neunten Tage getötet. Haut und Lungen waren auch hier nicht mehr hyperämisch.

Die Peyerschen Plaques traten stark hervor und ein derber Milztumor war vorhanden. Der Darminhalt war hier schon wieder von normaler Konsistenz. Die Aussaaten aus Blut, Milz und Darminhalt ergaben ein negatives Resultat. In den mikroskopischen Schnitten aus den Plaques fanden sich fast keine Bakterien, sondern nur noch Trümmer derselben vor.

Die letzte dieser sechs Mäuse endlich wurde am zwölften Tage getötet. Der Befund glich im wesentlichen dem bei der am neunten Tage getöteten. Die Peyerschen Plaques zeigten hier besonders deutlich die Schwellung, auch im mikroskopischen Schnitt die zerfallenen Bakterien.

Es scheint also nach diesen Versuchen, daß die Mäuse eine der menschlichen Erkrankung insofern ähnliche Erkrankung nach der intraperitonealen Infektion mit Typhusbazillen durchmachen, als der lymphatische Apparat des Darmes von einem entzündlichen Prozesse betroffen wird. Beachtenswert ist der Befund bei der mikroskopischen Untersuchung von Schnitten durch die Lymphknoten, in denen zum Teil zahlreiche, den Typhusbazillen morphologisch ähnliche Bakterien neben Trümmern solcher gefunden wurden.

Die Typhusbazillen für den nächsten Versuch gewann ich aus dem Kote einer schon längere Zeit unter ärztlicher Kontrolle befindlichen Typhusbakterienträgerin. Sämtliche sechs Mäuse wurden nur einmal mit Brot, das mit einer Aufschwemmung der Typhusbazillen getränkt war, gefüttert. Anfangs machten sämtliche Mäuse einen kranken Eindruck, aber schon nach 2—3

Tagen wurden drei von ihnen wieder munterer, auch das anfänglich verminderte Gewicht begann sich zu heben. Als die Tiere einen ganz gesunden Eindruck machten, tötete ich am fünften, siebenten und neunten Tage usf. alle Mäuse. Dabei fing ich mit den gesunden an, und zum Schlusse tötete ich am fünfzehnten Tage die letzte, die noch immer einen kranken Eindruck machte. Bei den drei ersten Mäusen fand ich bei der Sektion an Haut und Lungen nichts besonderes, dagegen war bei allen ein deutlicher Milztumor und eine Schwellung der Peyerschen Plaques nachweisbar. Nur aus dem Darminhalte wurden Typhusbazillen gezüchtet, aus den Organen und aus dem Harn nicht. Bei allen fand sich weiter eine deutliche Fettleber vor, was makroskopisch und mikroskopisch festgestellt wurde; anscheinend eine Wirkung der Toxine. In den Peyerschen Plaques fanden sich mikroskopisch eine starke Zellinfiltration und Zerfallsformen von Bakterien.

Bei den drei zuletzt getöteten Mäusen war der Sektionsbefund ebenfalls ziemlich übereinstimmend. Die Fettleber fand sich, außerdem war noch die Haut stark hyperämisch. Ob diese Mäuse fieberten, sei dahingestellt, da es mir nicht möglich war, die Temperatur zu messen. Der Darminhalt war flüssig, nur bei der letzten schon fest. Dagegen waren bei allen die Peyerschen Plaques, sowie die Milz noch deutlich geschwollen. Aus den Organen waren keine Typhusbazillen zu gewinnen, dagegen wuchsen aus dem Darminhalt bei der am neunten Tage getöteten noch

solche, während die am elften und fünfzehnten Tage getöteten keine Bakterien mehr beherbergten. Der mikroskopische Befund der Peyerschen Plaques zeigte Zellinfiltration und Bakterientrümmer.

Somit scheint also bei Mäusen durch Fütterung ebenfalls eine Erkrankung, dem menschlichen Typhus ähnlich, zu erzeugen zu sein, jedoch nicht in der schweren Allgemeinform auftretend, wie bei der Infektion durch intraperitoneale Injektion zu beobachten war.

Als nächstes Versuchsobjekt wählte ich ein Meerschweinchen von 280 g Gewicht, dem eine Öse von der für den vorigen Versuch benutzten Typhuskultur, in 1 ccm steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt, subkutan injiziert wurde. Am nächsten Abend war das Gewicht des Tieres etwas heruntergegangen, die Temperatur betrug 37,7. Am folgenden Tage war jedoch das Gewicht schon über das ursprüngliche gestiegen, das Tier fraß gut und machte keinen kranken Eindruck. Am dritten Tage stieg die Temperatur bis auf 38,3 und hielt sich noch vier Tage lang über 38, ja am fünften stieg sie auf 38,9. Am neunten Tage war die Temperatur wieder auf 37,6 heruntergegangen, das Tier hatte an Gewicht zugenommen und wog jetzt 300 g. Es wurde mit Leuchtgas getötet. Die Leber zeigte makroskopisch eine leichte Verfettung. Im Darm war ein breiiger ziemlich dünnflüssiger Inhalt, die Darmgefäße waren injiziert, und die Peyerschen Plaques im Dünndarm geschwollen. Alle übrigen Organe waren anscheinend normal, auch war keine Milzschwellung festzustellen.

Die Injektionsstelle zeigte eine schwartige Verwachsung der Peritonealblätter. Die Leber zeigte mikroskopisch eine ganz leichte Verfettung, die man dem Vergiftungstode nicht zuschreiben kann; in den Plaques fanden sich keine Bakterientrümmer, und auf den Platten, die mit Blut, Darminhalt, Harn und Organteilen beschickt waren, waren keine Typhusbazillen gewachsen.

Ein zweites Meerschweinchen wurde durch wiederholte Fütterung infiziert. Um eine Infektion zu erleichtern, mußte das Tier vor der ersten Fütterung mit Typhusbazillen erst zwei Tage lang hungern; es zeigten sich indessen keine Zeichen von Erkrankung, daher wurden wieder zwei Hungertage eingeschoben. Acht Tage nach der ersten Fütterung erhielt es eine zweite Kultur Bakterien verfüttert. Nachdem es wieder zwei Tage gehungert hatte, bekam es am zehnten Tage abermals eine Kultur Typhusbazillen. Am zwölften Tage wurde das Meerschweinchen tot aufgefunden.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle quoll ein nicht sehr reichliches Exsudat hervor, wovon eine Aussaat gemacht wurde, die aber negativ blieb. Im Darm erschien die Schleimhaut überall gerötet, die Peyerschen Plaques waren stark geschwollen, die Mesenterialdrüsen machten einen markig infiltrierten Eindruck. Der Magen war leer und der Dünndarm bis zum Coecum mit dünnflüssigem wässerigen Inhalte gefüllt; die Milz war nicht geschwollen. Aus den aus sämtlichen Organen, aus Blut und Galle gemachten Aussaaten wuchsen keine Bakterien.

Bei Meerschweinchen scheint also, wie bei

den Mäusen, eine dem Typhus teilweise ähnliche Erkrankung durch Fütterung mit Typhusbakterien zu erzielen zu sein.

Zu dem nun folgenden Versuche verwandte ich wieder die Kultur aus dem Brunnen, welche die Passage durch die Maus gemacht hatte, und als Versuchsobjekt einen kleinen Hund. Die Temperatur des Hundes betrug vor der intraperitonealen Injektion 38°. Der Hund bekam die ganze Agarschrägkultur in einer Aufschwemmung in steriler Kochsalzlösung. Am nächsten Tage war die Temperatur 38,7 und stieg am vierten Tage auf 39,3. An diesem Tage erschien der vorher sehr muntere Hund sehr apathisch, der Bauch war stark aufgetrieben und druckempfindlich, der Penis merkwürdigerweise stark geschwollen. Am nächsten Tage war eine leichte Besserung eingetreten; am siebenten Tage schien die Krankheit vorüber zu sein und am folgenden Tage war der Hund wieder ganz munter. Er wurde mit Chloroform getötet. Aus dem Herzen wurde steriles Blut zur Anstellung der Widalschen Probe entnommen. An Lungen und Haut zeigte sich keine Veränderung, auch an den Organen zeigte sich nichts besonderes. Der Darm in seiner Gesamtheit schien indessen infiltriert zu sein und im Dünndarm fanden sich die Peyerschen Plaques stark vergrößert und geschwollen, ebenso waren die retroperitonealen Drüsen markig geschwollen. Milztumor war dagegen nicht vorhanden. In den Drüsen und den Plaques fand sich eine starke Zellinfiltration, in letzteren auch Bakterientrümmer in spärlichen Mengen. Aus

sämtlichen Aussaaten war nichts gewachsen. Die Widalsche Reaktion mit dem aus dem Herzen gewonnenen Blute fiel positiv aus; eine Agglutination fand noch bei einer Verdünnung von 1 : 25000 statt.

Für den folgenden Versuch wurde wiederum ein Hund gewählt. Dem ca. 7 Monate alten Tiere wurden diesmal zwei Kulturen, die von der schon erwähnten Bazillenträgerin stammten, intraperitoneal in Kochsalzlösung aufgeschwemmt injiziert. Schon am zweiten Tage war die Temperatur bis auf 38,8 gestiegen und sank dann allmählich wieder. Am sechsten Tage nach der Injektion war der Hund wieder völlig munter. Nach vierzehn Tagen wurde der Versuch wiederholt, der Hund bekam abermals zwei Kulturen Typhusbazillen von demselben Stamm intraperitoneal. Am folgenden Tage schon war er schwer erkrankt und lag ganz teilnahmslos in der Ecke des Zwingers. Dieser Zustand dauerte zwei Tage, worauf langsam Besserung eintrat. Sechs Tage nach der Injektion war er ebenfalls, wie nach der ersten Injektion, wieder ganz gesund. Dies dauerte jedoch nicht lange, denn am sechzehnten Tage nach der zweiten Injektion war der Hund völlig abgemagert, die Temperatur war wiederum auf 38,2 gestiegen und er lief nur mit großer Anstrengung; nachdem sich in vier Tagen dieser Zustand nicht gebessert hatte, wurde der Hund getötet. Die Leber erschien makroskopisch und mikroskopisch verfettet. Im Herzmuskel fand sich eine geringe körnige Degeneration. Milztumor war nicht vorhanden, und auch im Darm fanden sich keinerlei Veränderungen.

Aus den Aussaaten war nichts gewachsen und in der Milz waren auch mikroskopisch keine Veränderungen zu konstatieren. Die Widalsche Reaktion gab ein negatives Resultat. Die Bildung von Agglutininen ist daher unterblieben, ich habe den Eindruck gewonnen, daß der Hund die beidesmaligen Überschwemmungen seines Körpers mit Typhusbazillen überstanden hat, aber durch die Toxine schwer geschädigt wurde.

Den eben beschriebenen Versuch und die folgenden bei welchen ein und dasselbe Versuchstier mehrmals große Mengen von Typhusbazillen einverleibt erhielt, unternahm ich in der Absicht zu prüfen, inwieweit etwa durch eine vorhergehende Schwächung des Organismus durch eine Infektion oder Intoxikation mittelst Typhusbazillen das Haften der Infektionserreger beeinflußt werden könnte, ehe eine vollständige Immunität eingetreten, beziehungsweise ehe die Giftwirkung der vorausgehenden Injektion von Typhusbazillen abgeklungen war.

Der dritte Hund wurde jetzt an jedem Tage mit einer Kultur des frischen Typhusstammes intraperitoneal infiziert. Schon am Abend nach der ersten Injektion war die Temperatur auf 39,3 gestiegen. Sechs Tage lang wurde diese tägliche Injektion einer Agarschrägkultur fortgesetzt. Die Temperatur blieb auf der gleichen Höhe, der Hund zeigte sich aber sehr widerstandsfähig, vielleicht weil er jünger als der vorhergehende war, und so wurde vom siebenten Tage an die Dosis auf 2 Kulturen pro Tag gesteigert. Am zehnten Tage bekam der Hund Durchfälle und zeigte Zeichen von Krankheit.

Die Temperatur blieb auf 39,4; hier hielt sie sich noch bis zum fünfzehnten Tage, dann ging sie wieder auf 39 herunter, wo sie bis zum neunzehnten Tage blieb. Da sich ein Abszeß an der Bauchhaut gebildet hatte, mußten die Injektionen unterbleiben. Am vierundzwanzigsten Tage nach der ersten Injektion wurde der Hund getötet, es fand sich bei der Sektion nichts besonderes, nur die Peyerschen Plaques waren wenig geschwollen, aus den Aussaaten wuchsen keine Typhusbazillen. Das Blut jedoch agglutinierte noch in einer Verdünnung von 1 : 25000. Der Hund scheint durch die fortgesetzten Injektionen von Typhuskulturen einen sehr hohen Grad aktiver Immunität gegen den Typhuserreger gewonnen zu haben. Überhaupt schienen die Hunde, wie auch noch aus folgenden drei Versuchen hervorgehen wird, eine weitgehende Immunität gegen den Erreger des menschlichen Typhus zu besitzen.

Der nächste Hund wurde mit einer anderen, von einem frischen Typhusfalle bezogenen Kultur (15273), intraperitoneal infiziert. Diesmal war der Versuch so angeordnet, daß zwischen jeder Injektion sechs Tage lagen, drei Injektionen im ganzen gemacht wurden, und der Hund am sechsten Tage nach der dritten Injektion getötet wurde. Am vierten Tage nach der ersten Injektion zeigte der Hund keine anderen Zeichen von Erkrankung, außer einer starken Gewichtsabnahme. Bei der zweiten Injektion wog er noch 4420 g. Bei der dritten nur noch 4050 g. Als der Hund am sechsten Tage nach der dritten Injektion getötet wurde, wog er nur noch 3920 g. Er war völlig abgemagert,

Rippen- und Hüftknochen traten stark hervor. Die Sektion ergab: leicht verfettete Leber und starken Milztumor; die Schleimhaut des Darmes war im oberen Teile geschwollen und hyperämisch, die Peyerschen Plaques im Dünndarm und an der Ileocökalklappe waren stark geschwollen. Diese Schwellung lokalisierte sich besonders im Zentrum der Plaques, die stellenweise eine markige Infiltration zeigten. Im Herzmuskel fand sich mikroskopisch eine körnige Degeneration und in den Plaques vereinzelte Bakterientrümmer bei einer starken Zellinfiltration. Aus den Aussaaten wuchsen auch diesmal keine Bakterien, die anscheinend im Hundekörper sehr rasch zerstört wurden, während die Widalsche Reaktion einen Agglutinationswert von 1 : 12800 ergab.

Der nächste Versuch wurde genau so angeordnet, wie der eben beschriebene, nur wurde zwischen den einzelnen Injektionen ein Zwischenraum von je vier Tagen gelassen und der Hund auch am vierten Tage nach der dritten Injektion getötet. Zur Injektion wurde jedesmal eine Kultur des Typhusstammes 15 273 benutzt. Der Hund zeigte nach den Injektionen keine Zeichen von Erkrankung; er war ein ziemlich großes, starkes Tier. Die Sektion ergab: dünnflüssiger Inhalt im Darm, im Dünndarm zahlreiche geschwollene Plaques mit mehr oder weniger deutlich hervortretendem Rande; im oberen Teile des Darmes war die Schleimhaut gerötet, nach dem Coecum hin wurde sie blasser. Die Milz war wenig geschwollen und induriert. Aus dem aus Blut, Galle, Darminhalt, Milz und den Mesenterial-

drüsen gemachten Aussaaten wuchsen keine Typhusbazillen; dagegen ergab die Widalsche Probe wieder einen Wert von 1 : 25 000.

Bei dem Versuche mit dem sechsten und letzten Hunde wurden die Zeiträume zwischen den einzelnen Injektionen bis auf drei Tage einander genähert. Er wurde aber erst am sechsten Tage nach der dritten Injektion getötet. Bei der Sektion zeigte sich das Netz mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen hämorrhagischen Lymphknoten, die stellenweise Erbsengröße erreichten, übersät. Die retroperitonealen Drüsen waren wie beim vorigen Tiere geschwollen. Der Darminhalt war dünnflüssig und schäumig; die Peyerschen Plaques zeigten dagegen fast gar keine Veränderungen. Ein Milztumor war nicht vorhanden. Aus den Aussaaten wuchs auch diesmal nichts, nur das Blut zeigte einen Agglutinationswert von 1 : 25 000.

Nachdem ich so für die Hunde zu einem negativen Resultate gekommen war, indem es nicht gelang, bei ihnen eine klinisch und pathologisch-anatomisch sicher typhöse Erkrankung herbeizuführen, versuchte ich eine Katze mit Typhusbazillen zu infizieren. Ebenso, wie bei den Hunden, verwandte ich eine ganze Kultur Typhusbazillen, jedoch diesmal wieder denselben Stamm, wie bei den Versuchen mit den Mäusen. Nach der intraperitonealen Injektion machte die Katze am zweiten Tage einen kranken Eindruck. Sie saß mit geschlossenen Augen in einer Ecke des Käfigs und fraß nicht. Am dritten Tage war sie jedoch wieder ganz munter und hatte anscheinend die Krankheit völlig überwunden.

Nach acht Tagen wurde sie getötet. Es fand sich bei der Sektion nichts besonderes, nur die Mesenterialdrüsen waren stark geschwollen, die Plaques nur wenig verdickt. Mikroskopisch zeigten sie außer einer starken Zellinfiltration nichts Auffälliges. Die W i d a l sche Probe ergab einen Agglutinationswert von 1 : 64 000. Nach diesem einen Versuche scheint es, daß auch bei Katzen das Krankheitsbild des Typhus nicht erzeugt werden kann.

Für den nächsten Versuch standen mir vier Ferkel von verschiedenem Alter zur Verfügung. Das erste wurde intraperitoneal infiziert mit zwei Agarschrägkulturen des Typhusstammes 15 273. Ein paar Tage darauf erkrankte es heftig, erholte sich dann aber sehr rasch, sodaß der Versuch wiederholt wurde. Leider fiel es einer nderen Erkrankung zum Opfer, und es ließ sich bei der Sektion nichts auf Typhus zu beziehendes feststellen. — Das nächste Ferkel wurde mit einer Kultur Typhusbazillen 15 273 intraperitoneal infiziert. Nach vier Tagen zeigten sich noch keine Zeichen von Erkrankung, daher wurde die Injektion nach zehn Tagen wiederholt. Innerhalb der nächsten acht Tage zeigte es auch keine Zeichen von Erkrankung, schien aber im Vergleich zu anderen, gleichalterigen Ferkeln in der Entwickelung zurückgeblieben zu sein. Am neunzehnten Tage wurde die Injektion abermals wiederholt; am achtunddreißigsten Tage nach der ersten, am neunzehnten Tage nach der letzten Injektion, lag es moribund im Stall und starb am zwanzigsten Tage. Die Sektion ergab eine fibrinösseröse Pleuritis, Pericarditis, Pneumonie und Perito-

nitis. Ein starker Milztumor und trübe Schwellung der Nieren waren vorhanden. Die Blätter des Peritoneums waren mit einander verklebt. Im Darm war ein dünnflüssiger erbsensuppenfarbiger Inhalt. Im Dünndarm fanden sich den Schweinepestgeschwüren ähnliche Ulcera. Da indessen aus sämtlichen Aussaaten aus den Organen, dem Blut und Darminhalt keine Typhusbazillen, aber auch keine Schweinepestbazillen gezüchtet werden konnten, so könnte man daran denken, daß die Geschwüre typhöser Art waren, mit denen sie den Sitz und die schiefrige Pigmentierung gemeinsam hatten. In den mikroskopisch untersuchten Schnitten fanden sich außer dem Pigment und einer starken Zellinfiltration noch kleinste Gebilde, die wie Trümmer von Bakterien aussahen, ähnlich denen bei den Mäusen immer gefundenen. Die Widalsche Probe ergab einen Agglutinationswert von 1 : 800.

Das dritte Ferkel wurde während sechs Wochen jede Woche einmal mit einer Kultur Typhus 15 273 intraperitoneal infiziert. Am Schluß der fünften Woche erschien es erheblich kleiner und magerer, als gleichalterige Tiere. Am Schluß der siebenten Woche wurde es getötet. Bei der Sektion fand sich an den Organen nichts bemerkenswertes. Die Mesenterialdrüsen waren markig geschwollen, ebenso wie im Dickdarm die Solitärfollikel und im Dünndarm die Peyerschen Plaques leicht geschwollen waren. Im Dünndarm fanden sich ebenfalls noch vereinzelt geschwellte Solitärfollikel. Die Niere zeigte trübe Schwellung. In den Mesenterialdrüsen fanden sich neben der starken Zell-

infiltration die eben schon erwähnten Trümmer, ebenso wie in den Solitärfollikeln. Auf den Platten war nichts gewachsen, dagegen ergab die Widalsche Probe einen Agglutinationswert von 1:100 000.

Das letzte zur Verfügung stehende Ferkel war ein schon recht großes Tier. Auch hier wurde alle acht Tage eine Injektion von einer ganzen Kultur Typhusbazillen (15 273) gemacht. Nach der fünften Injektion wurde das Tier getötet. Es fand sich bei der Sektion, daß die Milz ziemlich stark geschwollen war. Die Solitärfollikel im Dickdarm und Mastdarm waren sehr stark geschwollen. Der Darminhalt war sehr dünnflüssig, in ihm wurden Typhusbazillen nachgewiesen, ebenso im Harn. Indessen läßt sich das Vorhandensein der Bakterien in der Blase vielleicht dadurch erklären, daß bei der schwierigen Handhabung des ungebärdigen Tieres eine Injektion versehentlich in die Blase gemacht wurde. Die Aussaaten aus dem Blut und allen übrigen Organen führten zu keinem Fund von Typhusbazillen.

Die Resultate, die ich an den vier mir zur Verfügung stehenden Schweinen gewonnen habe, stehen sich ziemlich verschieden gegenüber, indessen glaube ich annehmen zu dürfen, daß sich bei den Schweinen, ähnlich wie bei den Mäusen, eine an den menschlichen Typhus anklingende Erkrankung erzielen läßt.

Ein Versuch, bei einem Kaninchen durch Fütterung eine Erkrankung zu erzeugen, mußte nach vier Wochen als aussichtslos aufgegeben werden, da das Tier, trotz immer wieder dazwischen eingeschobener Hungertage,

kein Zeichen von Erkrankung zeigte. Dies scheint sich mit den Erfahrungen von Jos. Koch und Stutzer zu decken, die sogar bei Injektionen von Typhuskulturen in den Dünndarm nur einmal Bakterien im Blute wiederfanden. Bei meinen Versuchen war nach vier Wochen fortgesetzter Fütterung kein Agglutinationsvermögen des Blutes nachzuweisen.

Da Scordo, wie schon eingangs erwähnt, behauptet hatte, durch stomachale und intravenöse Zufuhr von Typhusbazillen bei Ziegen einen echten Typhus erzielt zu haben, machte ich einen Versuch mit zwei jungen gleichalterigen Ziegen.

Die eine wurde mit Milch, in die eine Typhusbazillenkultur gebracht worden war, gesäugt. Die andere wurde sieben Wochen lang am Ende jeder Woche mit zwei Ösen Typhusbazillen (15 273) intraperitoneal infiziert. Am Schluß der achten Woche wurde aus der Ohrvene Blut entnommen, das einen Agglutinationswert von 1 : 800 aufwies. Der ersteren Ziege, die auch alle acht Tage eine Kultur Typhusbazillen per os bekommen hatte, wurde am Schlusse der achten Woche ebenfalls Blut aus der Ohrvene entnommen, indessen fiel hier die Widalsche Probe negativ aus.

Kurz zusammengefaßt würde also das Resultat der vorstehenden Versuche folgendes sein:

Es ist scheinbar möglich, bei Mäusen durch intraperitoneale Injektion und durch Fütterung eine dem menschlichen Typhus abdominalis in ihren Erscheinungen nahestehende Krankheit zu erzeugen. Hunde und Katzen erlangen rasch eine hohe Immunität

gegen die menschlichen Typhusbakterien, zeigen aber keinerlei ähnliche, in den meisten Fällen überhaupt keine Krankheitserscheinungen. Schweine bieten anscheinend nach wiederholter Infektion ein in Verlauf und Erscheinungen dem menschlichen Typhus anklingendes Krankheitsbild, wenigstens waren Schwellungen des lymphatischen Gewebes im Darmkanale und Geschwürsbildungen nachzuweisen. Bei den Ziegen ließ sich durch Fütterung weder eine Krankheit noch ein Agglutinationsvermögen des Blutes erzielen, welch letzteres bei der intraperitonealen Infektion mit Typhusbazillen erworben wurde. Ein Versuch mit Kaninchen war ergebnislos, während ein Meerschweinchen nach Fütterung mit Typhusbazillen ähnliche Erscheinungen zeigte, wie sie bei den Mäusen auftraten. Die Injektion von Typhusbazillen in den Meerschweinchenkörper blieb in einem Versuche erfolglos.

Bemerken möchte ich noch, daß ich bei dem Eintritt in die im Vorstehenden beschriebenen Untersuchungen über die Übertragbarkeit des Typhus auf Tiere nicht erwartet habe, daß die infizierten Tiere einen regulären Typhus durchmachen würden. Ich habe vielmehr erwartet, daß die nicht tödlich verlaufenden Infektionen zu einer mehr oder weniger heftigen, aber kurz dauernden Krankheit führen würden. Mein Augenmerk war daher auch auf alle möglichen klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen gerichtet, wie sie im Verlaufe des menschlichen Typhus, insbesondere auch des ganz leichten, zu beobachten sind. Die wiederholten Verabreichungen der Typhus-

bazillen an einzelne Versuchstiere sollten, wie ich schon erwähnt habe, teils eine Schwächung des Organismus der Versuchstiere, teils eine Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit vermitteln, letztere von dem Gesichtspunkte aus, daß die meist angewandte intraperitoneale Injektion doch ein von dem natürlichen weit abliegender Infektionsmodus ist. Aus diesem Grunde habe ich auch einige Fütterungsversuche angestellt, von denen eigentlich nur die an Mäusen einigen Erfolg zeigten. Ich bin übrigens der Überzeugung geworden, daß man bei zahlreicheren Versuchen an Tieren, die ich leider nicht unternehmen konnte, noch günstigere Resultate erzielen wird, umsomehr, je weiter man das so überaus wechselnde Krankheitsbild des menschlichen Typhus kennen lernen wird.

Literaturverzeichnis.

E. Fränkel und M. Simmons. Die ätiologische Bedeutung des Typhus.

Chantemesse und Widal, Sanarelli: Annales de l'institut Pasteur.

Seitz, bakteriologische Studien zur Typhusätiologie, München 1886.

Beumer und Peiper: Zeitschrift für Hygiene I, S. 465—488.

Kitasato und Wassermann: Zeitschrift für Hygiene XXI, S. 203.

Brieger, Untersuchungen über Ptomaine, Berlin 1885, II und III.

Bitter, Zeitschrift für Hygiene XII, S. 261.

Bruschetti, Medicin moderne 1892.

Stern, Deutsche med. Wochenschrift 1892, Nr. 37.

Stern, Zeitschrift für Hygiene XVI.

Beumer und Peiper, Zeitschrift für Hygiene II.

Hailer und Ungermann, Deutsche med. Wochenschrift 1912, Nr. 48.

Jos. Koch und Stutzer, Med. Klinik, Jahrgang 51, Nr. 13.

Ferner:

Hygienische Rundschau 1897 (S. 1103).

Semaine medicine 1897 (S. 274).

Zentralblatt für klinische Medizin 1886, Nr. 16.

„ „ „ „ 1886, „ 3.

„ „ „ „ 1887, „ 4.

Fortschritte der Medizin 1886, Nr. 11 (Typhusbazillen im Trinkwasser).

Lebenslauf.

Ich Wilhelm G. Krull bin am 10. Januar 1888 zu Güstrow i. M. als Sohn des verstorbenen Hofrats Rechtsanwalts Wilhelm Krull geboren. Ich besuchte das Reform-Realgymnasium meiner Vaterstadt, das ich Ostern 1908 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich bezog die Universitäten München und Kiel, wo ich mein Physikum im Herbst 1910 absolvierte. Meine klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten Berlin und Rostock. In Rostock bestand ich am 8. August 1913 mein Staatsexamen.